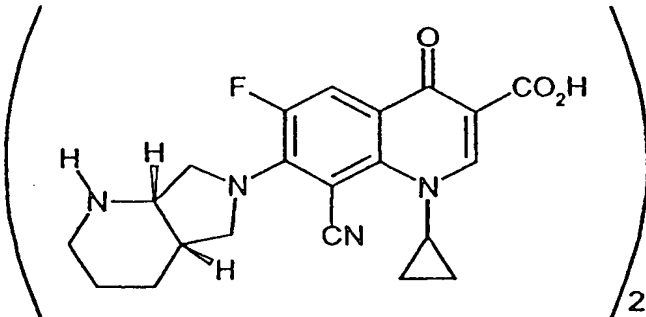


PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|-----------|--|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 471/04, A61K 31/4709, A61P 31/04 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00)</p> | <p>A1</p> | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/31077 not. sk</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juni 2000 (02.06.00)</p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08778</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 15. November 1999 (15.11.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 54 357.3 25. November 1998 (25.11.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESellschaft [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMLER, Thomas [DE/DE]; Schöne Aussicht 1 b, D-51519 Odenthal (DE). RAST, Hubert [DE/DE]; Auf dem Bruch 77 a, D-51381 Leverkusen (DE).</p> | | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p> |
| <p>(54) Title: SEMI-HYDROCHLORIDE OF 8-CYAN-1- CYCLOPROPYL -7-(1S,6S-2, 8-DIAZABICYCLO [4.3.0]NONAN -8-YL)-6-FLUORO-1, 4-DIHYDRO -4- OXO-3- QUINOLINE CARBOXYLIC ACID</p> | | |
| <p>(54) Bezeichnung: SEMI-HYDROCHLORID VON 8-CYAN-1- CYCLOPROPYL -7-(1S,6S-2, 8-DIAZABICYCLO [4.3.0]NONAN -8-YL)-6- FLUOR-1, 4-DIHYDRO-4- OXO-3- CHINOLINCARBONSÄURE</p> | | |
| <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div style="margin-left: 20px;"> <p>(VI)</p> <p>x HCl</p> </div> </div> | | |
| <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a semi-hydrochloride of 8-cyan-1- cyclopropyl -7-(1S, 6S-2,8- iazabicyclo [4.3.0]nonan -8-yl)-6- fluoro-1,4- dihydro- 4-oxo-3-quinoline carboxylic acid, to a method for producing this, and to an antibacterial agent containing the same. The 8-cyan-1- cyclopropyl -7-(1S,6S-2, 8-diazabicyclo [4.3.0]nonan -8-yl)-6- fluoro-1, 4-dihydro-4- oxo-3-quinoline carboxylic acid can be described by formula (VI).</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft ein Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1- cyclopropyl -7-(1S,6S-2, 8-diazabicyclo [4.3.0]nonan -8-yl)-6- fluor-1, 4-dihydro-4- oxo-3- chinolincarbonsäure, Verfahren zu seiner Herstellung sowie dieses enthaltende antibakterielle Mittel. Das Semi- Hydrochlorid von 8-Cyan-1- cyclopropyl- 7-(1S,6S-2, 8-diazabicyclo [4.3.0]nonan-8-yl) -6-fluor-1, 4-dihydro-4- oxo-3- chinolincarbonsäure kann durch Formel (VI) beschrieben werden.</p> | | |

le A 33 270

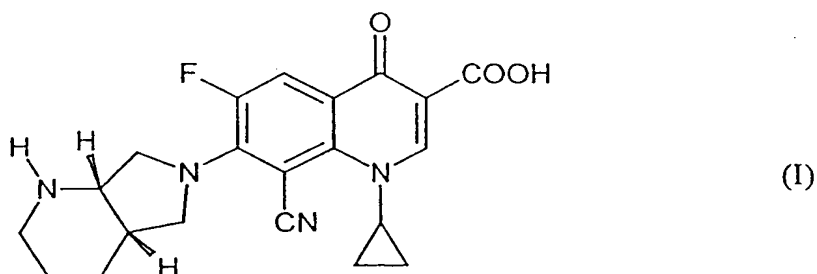
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

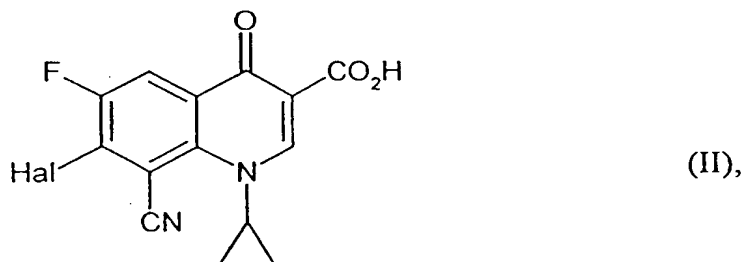
| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Verfahren zu seiner Herstellung sowie dieses enthaltende antibakterielle Mittel. 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel (I) soll im folgenden als CCDC bezeichnet werden.



15 CCDC ist bekannt aus DE-A 19 633 805 oder PCT Anm.-Nr. 97 903 260.4 Sie wird hergestellt durch Umsetzung von 7-Halogen-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel (II)

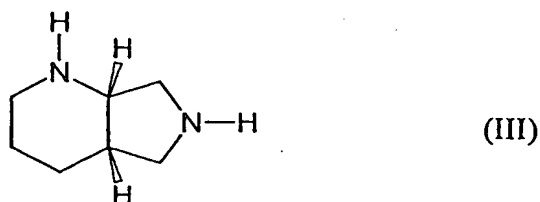


20 in welcher

Hal für Fluor oder bevorzugt für Chlor steht,

mit

5 (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (III)



in Gegenwart einer Hilfsbase in einem geeigneten Lösungsmittel.

10

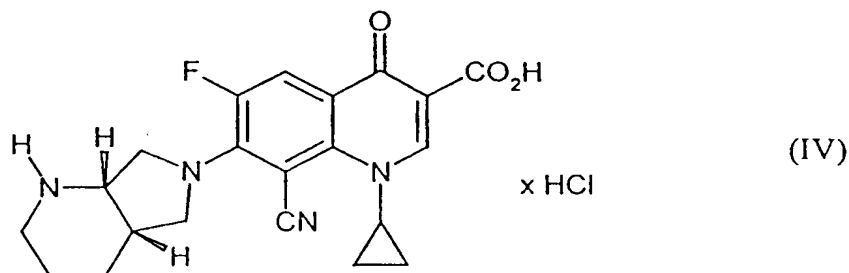
Mit CCDC der Formel (I) lassen sich ca. 0,02 %ige (w/w) Lösungen in Wasser herstellen. Diese Löslichkeit ist für praktische Anwendungen (Lösungen für Injektion oder orale Darreichungsformen) nicht ausreichend. Von vielen anderen Chinoloncarbonsäuren ist bekannt, daß sie in Form bestimmter Salze für Formulierungen eingesetzt werden. Als Salze kommen dabei einerseits Metallsalze der Chinoloncarbonsäure (z.B. Alkalicarboxylate) in Betracht, andererseits Säureadditionsprodukte (Protonierung basischer Zentren im Aminrest der substituierten Chinoloncarbonsäure). Als solche Säureadditionsprodukte werden häufig zum Beispiel die Mesylate, Tosylate und Hydrochloride verwendet. Die Hydrochloride lassen sich besonders

15

20

einfach herstellen, sind pharmazeutisch akzeptabel und besitzen deutlich bessere Löslichkeiten als die Neutralverbindungen.

Das CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV)



ist bekannt aus WO 97/31001.

- 5 Es läßt sich charakterisieren durch sein Röntgen-Pulverdiffraktogramm, die Differentialthermoanalyse (DTA) und sein Infrarot-Spektrum (IR).

Das Röntgen-Pulverdiffraktogramm zeigt die in der Tabelle 1 angegebenen Reflexlagen (2 Theta) hoher und mittlerer Intensität (> 30 % relative Intensität).

10

Tabelle1: Pulver-Röntgendiffraktogramm von CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV)

| 2 θ (2 Theta) |
|------------------------|
| 6,70 |
| 13,11 |
| 15,63 |
| 25,69 |
| 25,90 |

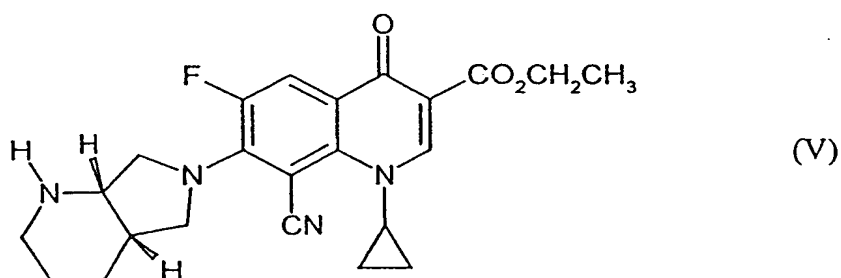
- 15 Das Pulver-Röntgendiffraktogramm von CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV) ist auch in der Abbildung 1 wiedergegeben.

Der mit Hilfe der DTA bestimmte Schmelzpunkt des CCDC-Hydrochlorids der Formel (IV) beträgt 305°C bis 307°C (unter Zersetzung). Das Differentialthermogramm ist in der Abbildung 2 gezeigt.

20

Das IR-Spektrum von CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV) ist in der Abb. 3 wiedergegeben.

- 5 CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV) kann nach im Prinzip bekannten Methoden hergestellt werden. So ist es z.B. möglich, eine Lösung von CCDC der Formel (I) in Wasser mit einem Moläquivalent HCl zu versetzen und die Lösung zur Trockene einzudampfen. Eine andere Methode besteht darin, 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbon-
10 säure-ethylester der Formel (V)

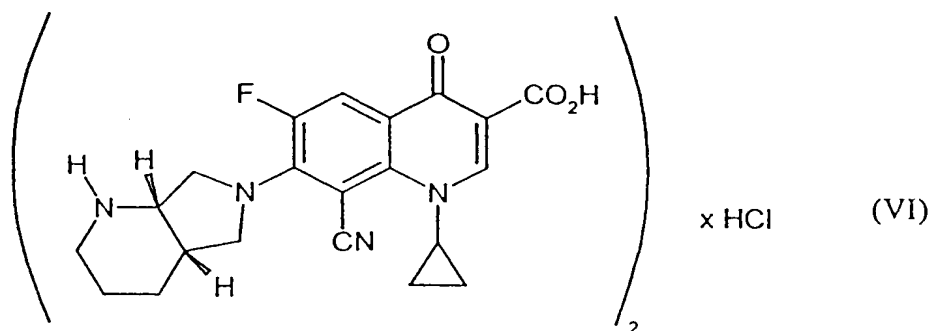


- 15 in wäßriger Salzsäure zu verseifen und das ausgefallenen CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV) zu isolieren.

Mit CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV) läßt sich eine ca. 2,8 %ige (w/w) Lösung in Wasser herstellen. Damit ist es zwar besser in Wasser löslich als CCDC der Formel (I), aber nicht in einer für alle Formulierungen wünschenswerten Menge.

20

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß überraschenderweise das CCDC-Semi-hydrochlorid der Formel (VI)



besonders gut in Wasser löslich ist. Mit CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI) können 19 %ige (w/w) Lösungen in Wasser hergestellt werden.

5

Gegenstand der Erfindung ist daher kristallines CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI), das unter anderem dadurch gekennzeichnet ist, daß es ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm mit den in der Tabelle 2 angegebene Reflexlagen hoher und mittlerer Intensität (> 30 % relative Intensität) aufweist.

10

Tabelle 2: Pulver-Röntgendiffraktogramm von CCDC-Semihydrochlorid⁻ der Formel (VI)

| <u>2 θ (2 Theta)</u> |
|--|
| 5,86 |
| 6,90 |
| 7,26 |
| 8,98 |
| 9,35 |
| 10,13 |
| 10,68 |
| 10,97 |
| 12,41 |
| 13,67 |
| 14,57 |
| 14,89 |
| 15,73 |
| 16,07 |
| 16,47 |
| 16,87 |
| 17,78 |
| 18,91 |
| 19,81 |
| 20,04 |
| 20,62 |
| 20,75 |
| 20,93 |
| 21,46 |
| 21,74 |
| 22,92 |
| 25,36 |
| 25,71 |
| 26,98 |
| 27,58 |
| 28,24 |
| <u>30,61</u> |

- 5 Das Pulver-Röntgendiffraktogramm des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) ist in der Abbildung 4 wiedergegeben.

Das erfindungsgemäße CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI) ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß es einen durch Differentialthermoanalyse bestimmten Schmelzpunkt von 278°C bis 280°C hat. Das entsprechende Differentialthermodiagramm zeigt die Abbildung 5.

5

Das erfindungsgemäße CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI) ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß es ein in KBr gemessenes Infrarotspektrum wie in Abbildung 6 gezeigt besitzt.

- 10 CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI) unbestimmter Kristallform kann nach im Prinzip bekannten Verfahren z.B. dadurch hergestellt werden, daß eine Lösung von CCDC der Formel (I) in Wasser mit einem halben Moläquivalent HCl versetzt wird und man die Lösung zur Trockene eindampft.
- 15 Ebenso ist es prinzipiell möglich, solche Mengen CCDC der Formel (I) und CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV) im molaren Verhältnis eins zu eins in Wasser zu verrühren, daß die Gesamtkonzentration kleiner 20 % bleibt. Die erhaltene Lösung kann anschließend zur Trockene eingedampft werden.
- 20 Zudem wurde erfindungsgemäß gefunden, daß überraschenderweise ein CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI), das durch das oben angegebene Pulver-Röntgendiffraktogramm und das oben angegebene Differentialthermodiagramm charakterisiert ist, direkt hergestellt werden kann.
- 25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit weiterhin das CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man 7-Halogen-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolonecarbonsäure der Formel (II), in welcher Halogen für Fluor oder bevorzugt für Chlor steht, mit (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (III) gegebenenfalls in Gegenwart einer Base

in einem der folgenden Verdünnungsmittel oder Verdünnungsmittelgemische umgesetzt:

5 a) aliphatische Alkohole mit mindestens vier Kohlenstoffatomen wie z.B. Butanol, Isobutanol, 2-Butanol, Tertiärbutanol, 1-Pentanol.

10 b) Gemisch von aliphatischen Alkoholen mit mindestens drei Kohlenstoffatomen wie z.B. Propanol, Isopropanol, Butanol, Isobutanol, 2-Butanol, Tertiärbutanol oder 1-Pentanol mit dem polar aprotischen Lösungsmittel N-Methyl-pyrrolidon.

c) Gemisch aus Propanol und N,N-Dimethylformamid,

oder

15 d) Gemisch von Ethanol mit N-Methyl-pyrrolidon mit einem Basenzusatz an tertiären Aminen wie z.B. Tripropylamin, Tributylamin, N-Ethyl-morpholin, N-Propylmorpholin und/oder N-Butylmorpholin.

20 Bei den bevorzugten Herstellungsvarianten mit einem Verdünnungsmittelgemisch nach b) oder c) beträgt das Mischungsverhältnis 1:1 bis 3:1 und in besonders bevorzugten Ausführungsformen 1:1 bis 2:1.

25 Geeignete Basen sind gemäß den Herstellungsvarianten mit den Verdünnungsmitteln und Verdünnungsmittelgemischen nach a) bis c) tertiäre Amine wie z.B. Triethylamin, Tripropylamin, Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), Tributylamin, N-Ethylmorpholin, N-Propylmorpholin und N-Butylmorpholin.

30 Bei den Herstellungsvarianten a) bis d) sind die Ausführungsformen bevorzugt, bei denen ein Überschuß an (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (III) eingesetzt wird.

Bei den Herstellungsvarianten nach a) bis d) werden auf 1 Mol der Verbindung (II) vorzugsweise 1 bis 2 Mol Base, besonders bevorzugt 1,1 bis 1,5 Mol Base, eingesetzt.

5

Die Umsetzung bei den Herstellungsvarianten nach a) bis d) erfolgt bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck zwischen 1 bar und 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 bar und 20 bar.

10

Die Umsetzung bei den Herstellungsvarianten nach a) bis d) erfolgt bei Temperaturen zwischen 0°C und 200°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 150°C.

Auf 1 Mol der Verbindung (II) werden vorzugsweise 1 bis 2 Mol, besonders bevorzugt 1 bis 1,5 Mol, der Verbindung (III) eingesetzt.

15

CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI) fällt aus der Reaktionsmischung aus und kann abgesaugt werden. Der abgesaugte Feststoff kann gegebenenfalls durch Waschen mit dem in der Reaktion verwendeten Alkohol gereinigt werden.

20

Die Ausgangsprodukte der Formeln (II) und (III) zur Herstellung von CCDC sind bekannt (vgl. DE-A 19 633 805).

25

CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI) ist hervorragend gegen pathogene Bakterien auf dem Gebiet der Human- oder Tiermedizin wirksam. Sein breites Einsatzgebiet entspricht dem von CCDC.

30

Das Röntgen-Pulverdiffraktogramm zur Charakterisierung der Kristallmodifikationen des CCDC Hydrochlorids und CCDC Semihydrochlorids wurde mit einem Transmissions-Diffraktometer STADI-P mit ortsempfindlichem Detektor (PSD2) der Fa. Stoe erhalten.

Der Schmelzpunkt der Differentialthermoanalyse wurde mit dem Gerät DSC 820 der Fa. Mettler-Toledo erhalten. Dabei wurde die Probe in einem Aluminiumtiegel mit 20 K/min an der Luft aufgeheizt.

5 Das IR-Spektrum wurde mit dem Gerät FTS 60 A der Fa. Biorad in KBr erhalten.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung ohne sie einzuschränken. Die in den folgenden Beispielen beschriebenen Verdünnungsmittel/Basensysteme sind besonders bevorzugt.

Vergleichsbeispiel

Herstellung von CCDC-Hydrochlorid der Formel (IV)

5 850 g 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethylester werden in einer Mischung aus 1600 ml Wasser und 800 ml 10 %iger Salzsäure vorgelegt. Man erwärmt das Reaktionsgemisch bis zum Sieden, wobei der Ester in Lösung geht und bald darauf das Produkt auszufallen beginnt. Die Suspension wird für 3 Stunden zum Sieden erhitzt.

10 Dann läßt man auf etwa 50°C abkühlen und gibt 1500 ml Ethanol hinzu. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C gekühlt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Man saugt den Feststoff ab, wäscht ihn mit 1000 ml Ethanol nach und trocknet bei 60°C bis zur Gewichtskonstanz. Es werden 845,5 g beiger Feststoff erhalten.

15 Elementaranalyse (berechnete Werte für das Hydrochlorid $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3$, Molekulargewicht 432,89):

Kohlenstoff: gef. 58,2 % (ber. 58,27 %)

Wasserstoff: gef. 5,1 % (ber. 5,12 %)

Chlor: gef. 8,1 % (ber. 8,19 %).

20

Das Produkt zeigt das in der Abbildung 1 wiedergegebene Röntgen-Pulverdiffraktogramm, das in der Abbildung 2 wiedergegebene Differentialthermodiagramm und das in der Abbildung 3 wiedergegebene IR-Spektrum.

25 Herstellung von CCDC-Semihydrochlorid der Formel (VI)

Beispiel 1

9,2 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden in einer Mischung aus 30 ml Butanol, 18 ml N-Methyl-pyrrolidon und

30 4,85 g Hünig-Base vorgelegt. Man erhitzt zum Rückfluß und tropft dann 4,17 g

1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu. Nach Beendigung des Zutropfens rührt man noch 3 Stunden unter Rückfluß, läßt dann auf Raumtemperatur abkühlen, saugt den Feststoff ab, wäscht ihn mit insgesamt 20 ml Butanol und trocknet bei 60 bis 70°C im Vakuumtrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz.

5

Man erhält 8,54 g beigen Feststoff, der das in der Abbildung 4 gezeigte Röntgen-Pulverdiffraktogramm und das in der Abbildung 5 gezeigte Differentialthermodiagramm aufweist.

- 10 Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,2% (ber. 4,275%).

Beispiel 2

15

Eine Mischung aus 9,2 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 60 ml Butanol und 4,85 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 4,17 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit
20 insgesamt 20 ml Butanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 10,6 g beigen Feststoff, dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) entspricht.

- Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid
25 $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Kohlenstoff: gef. 60,55 % (ber. 60,83 %)
Wasserstoff: gef. 5,3 % (ber. 5,23 %)
Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %)
Stickstoff: gef. 13,5 % (ber. 13,51 %)
30 Sauerstoff: gef. 11,7 % (ber. 11,58 %).

Beispiel 3

Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Propanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidon und 2,42 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml Propanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 4,6 g beigen Feststoff dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids entspricht.

Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,3 % (ber. 4,275 %).

Beispiel 4

Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Isopropanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidon und 2,42 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml Isopropanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 5,3 g beigen Feststoff.

Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %).

Beispiel 5

Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml 2-Butanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidin und 2,42 g Hünig-

Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml 2-Butanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 5,48 g beigen Feststoff, dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) entspricht.

Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %).

Beispiel 6

Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Isobutanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidin und 2,42 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml Isobutanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 4,99 g beigen Feststoff, dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) entspricht.

Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %).

Beispiel 7

Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Tertiärbutanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidin und 2,42 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml erwärmten Tertiärbutanol ge-

waschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 5,38 g beigen Feststoff, dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) entspricht.

- 5 Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %).

Beispiel 8

10

Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml 1-Pentanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidin und 2,42 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml 1-Pentanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 3,0 g beigen Feststoff, dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) entspricht.

15

- Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
20 Chlor: gef. 4,3 % (ber. 4,275 %).

Beispiel 9

25

Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Ethanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidin und 3,47 g Tributylamin wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml Ethanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 5,0 g beigen Feststoff, dessen Differentialthermodiagramm dem des CCDC-Semihydrochlorids der Formel (VI) entspricht.

30

Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %).

5

Beispiel 10

10 Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Ethanol, 9 ml N-Methyl-pyrrolidin und 2,16 g N-Ethylmorpholin wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml Ethanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 5,4 g beigen Feststoff.

15 Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,3 % (ber. 4,275 %).

Beispiel 11

20

25 Eine Mischung aus 4,6 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 15 ml Propanol, 9 ml N,N-Dimethylformamid und 2,42 g Hünig-Base wird zum Rückfluß erhitzt. Man tropft 2,08 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu und rührt dann 3 Stunden bei Rückfluß. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mit insgesamt 10 ml Propanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 4,4 g beigen Feststoff.

30 Elementaranalyse (berechnete Werte für das CCDC-Semihydrochlorid $C_{21}H_{22,5}Cl_{0,5}FN_4O_3$, Molekulargewicht 414,658):
Chlor: gef. 4,2 % (ber. 4,275 %).

Patentansprüche

1. Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo-
[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.
2. Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo-
[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (CCDC-
Semihydrochlorid), dadurch gekennzeichnet, daß es ein Röntgen-Pulver-
diffraktogramm mit folgenden Reflexlagen (2 Theta) hoher und mittlerer Inten-
sität aufweist.

| <u>2 θ (2 Theta)</u> |
|--|
| 5,86 |
| 6,90 |
| 7,26 |
| 8,98 |
| 9,35 |
| 10,13 |
| 10,68 |
| 10,97 |
| 12,41 |
| 13,67 |
| 14,57 |
| 14,89 |
| 15,73 |
| 16,07 |
| 16,47 |
| 16,87 |
| 17,78 |
| 18,91 |
| 19,81 |
| 20,04 |
| 20,62 |
| 20,75 |
| 20,93 |
| 21,46 |
| 21,74 |
| 22,92 |
| 25,36 |
| 25,71 |
| <u>26,98</u> |

| |
|-------|
| 27,58 |
| 28,24 |
| 30,61 |

- 5 3. Semi-Hydrochlorid von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (CCDC-Semihydrochlorid), dadurch gekennzeichnet, daß es ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm mit folgenden Reflexlagen (2 Theta) hoher und mittlerer Intensität aufweist

| 2 θ (2 Theta) |
|------------------------|
| 5,86 |
| 6,90 |
| 7,26 |
| 8,98 |
| 9,35 |
| 10,13 |
| 10,68 |
| 10,97 |
| 12,41 |
| 13,67 |
| 14,57 |
| 14,89 |
| 15,73 |
| 16,07 |
| 16,47 |
| 16,87 |
| 17,78 |
| 18,91 |
| 19,81 |

20,04

20,62

20,75

20,93

21,46

21,74

22,92

25,36

25,71

26,98

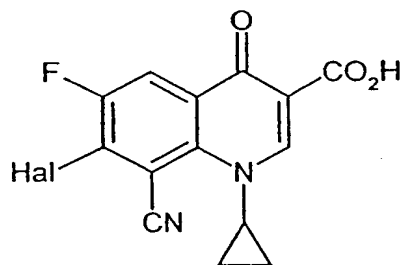
27,58

28,24

30,61

und einen durch DTA ermittelten Schmelzpunkt von 278°C bis 280°C hat.

4. CCDC-Semihydrochlorid gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch erhältlich, daß
- 5 7-Halogen-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel (II)



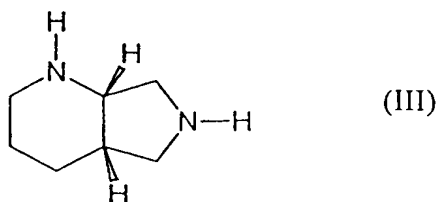
(II),

10

in welcher

Hal für Fluor oder Chlor steht,

und (1S,6S-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (III)



5 gegebenenfalls in Gegenwart einer Base in einem der folgenden Verdünnungsmittel oder Verdünnungsmittelgemische umgesetzt werden:

a) aliphatische Alkohole mit mindestens vier Kohlenstoffatomen,

10 b) Gemisch z.B. von aliphatischen Alkoholen mit mindestens drei Kohlenstoffatomen mit dem Verdünnungsmittel N-Methyl-pyrrolidon,

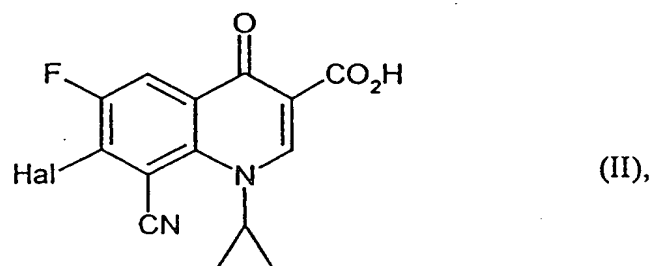
c) Gemisch aus Propanol und N,N-Dimethylformamid,

15 oder

d) Gemisch von Ethanol mit N-Methyl-pyrrolidon mit einem Basenzusatz an Tripropylamin, Tributylamin, N-Ethylmorpholin, N-Propylmorpholin und/oder N-Butylmorpholin.

20

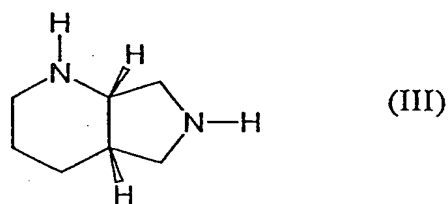
5. Verfahren zur Herstellung von CCDC-Semihydrochlorid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 7-Halogen-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel (II)



in welcher

5 Hal für Fluor oder für Chlor steht,

und (1S,6S-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (III)



10

in Gegenwart einer Base in einem der folgenden Verdünnungsmittel oder Verdünnungsmittelgemisch umgesetzt werden:

a) aliphatische Alkohole mit mindestens vier Kohlenstoffatomen,

15

b) Gemisch z.B. von aliphatischen Alkoholen mit mindestens drei Kohlenstoffatomen mit dem Verdünnungsmittel N-Methyl-pyrrolidon,

c) Gemisch aus Propanol und N,N-Dimethylformamid,

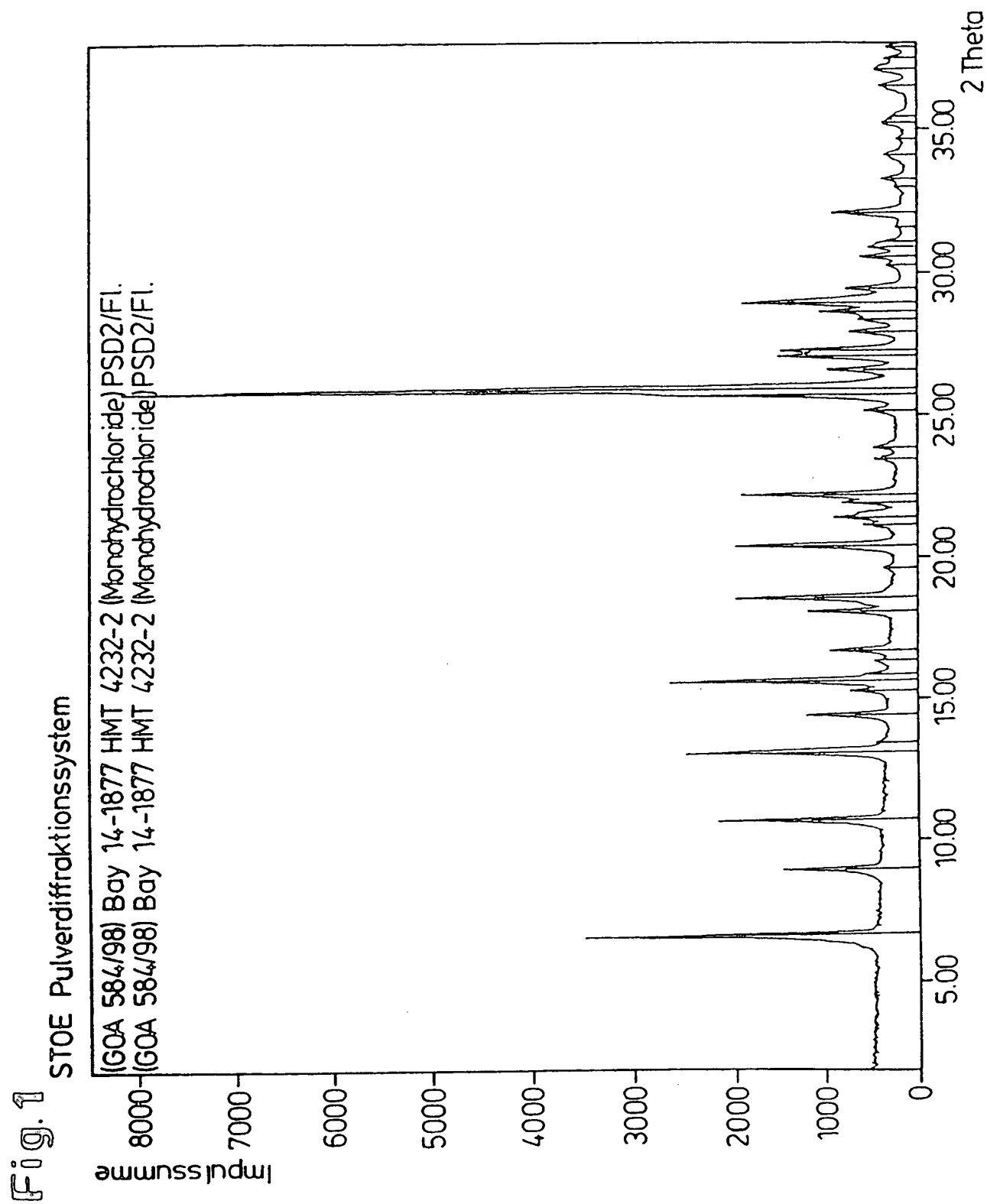
20

oder

- d) Gemisch von Ethanol mit N-Methyl-pyrrolidon mit einem Basenzusatz an Tripropylamin, Tributylamin, N-Ethylmorpholin, N-Propylmorpholin und/oder N-Butylmorpholin.

- 5 6. Verfahren zur Herstellung von CCDC-Semihydrochlorid gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Verdünnungsmittel ein aliphatischer Alkohol mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen oder als Bestandteil eines Verdünnungsmittelgemisches ein aliphatischer Alkohol mit mindestens 2 Kohlenstoffatomen eingesetzt wird.
- 10 7. Verfahren zur Herstellung von CCDC-Semihydrochlorid gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung eines aliphatischen Alkohols mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen als Bestandteil eines Verdünnungsmittelgemisches gleichzeitig als weiteres Verdünnungsmittel N-Methylpyrrolidon im Verhältnis 1 zu 1 bis 3 zu 1 eingesetzt wird.
- 15 8. Verfahren zur Herstellung von CCDC-Semihydrochlorid gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung von Propanol als Bestandteil eines Verdünnungsmittelgemisches gleichzeitig als weiteres Verdünnungsmittel N,N-Dimethylformamid im Verhältnis 1 zu 1 bis 3 zu 1 eingesetzt wird.
- 20 9. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen CCDC-Semihydrochlorid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 enthält.
- 25 10. Verwendung von CCDC-Semihydrochlorid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 30 11. Verwendung von CCDC-Semihydrochlorid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in antibakteriellen Mitteln.

- 1 / 6 -

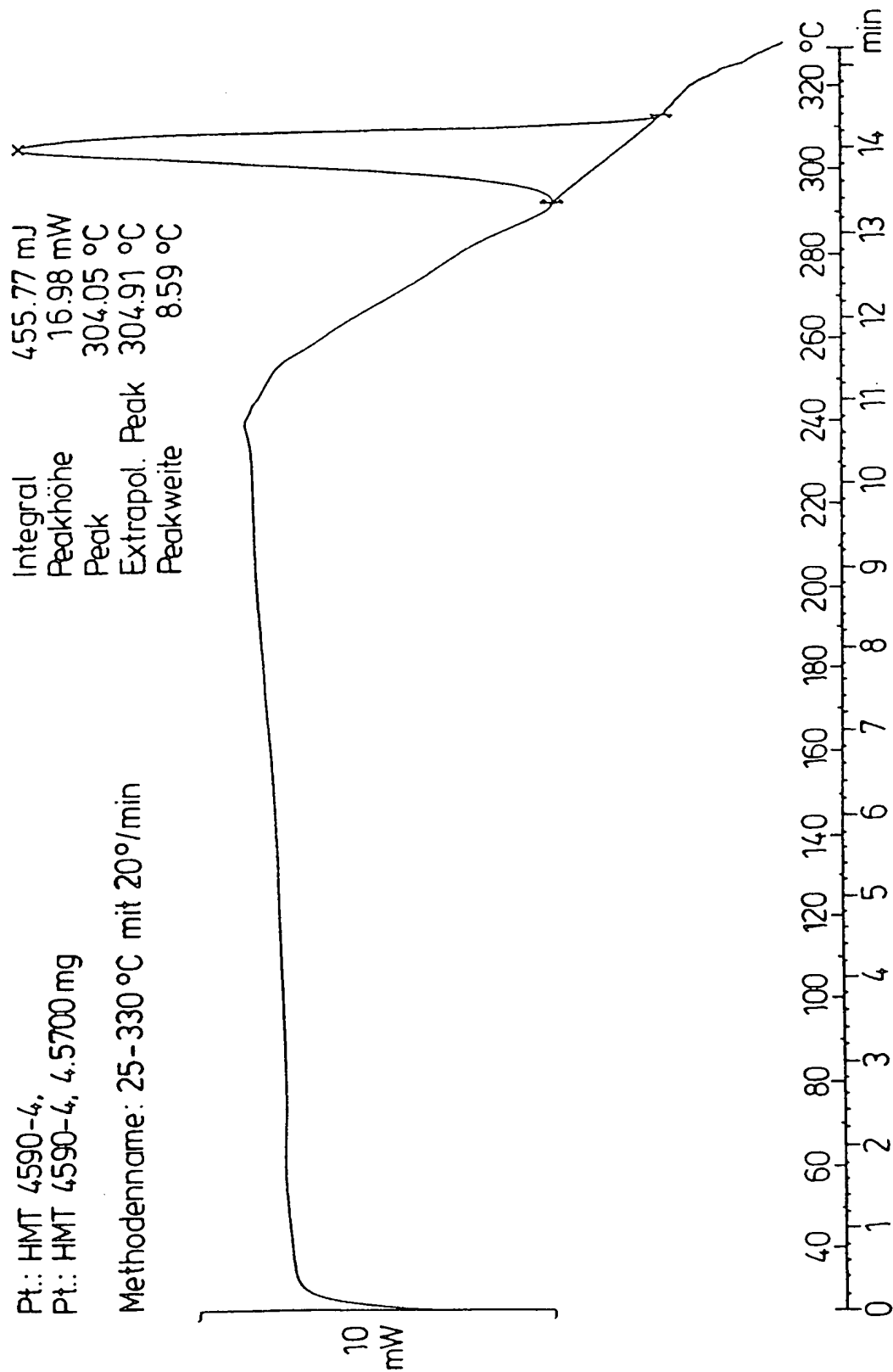


- 2 / 6 -

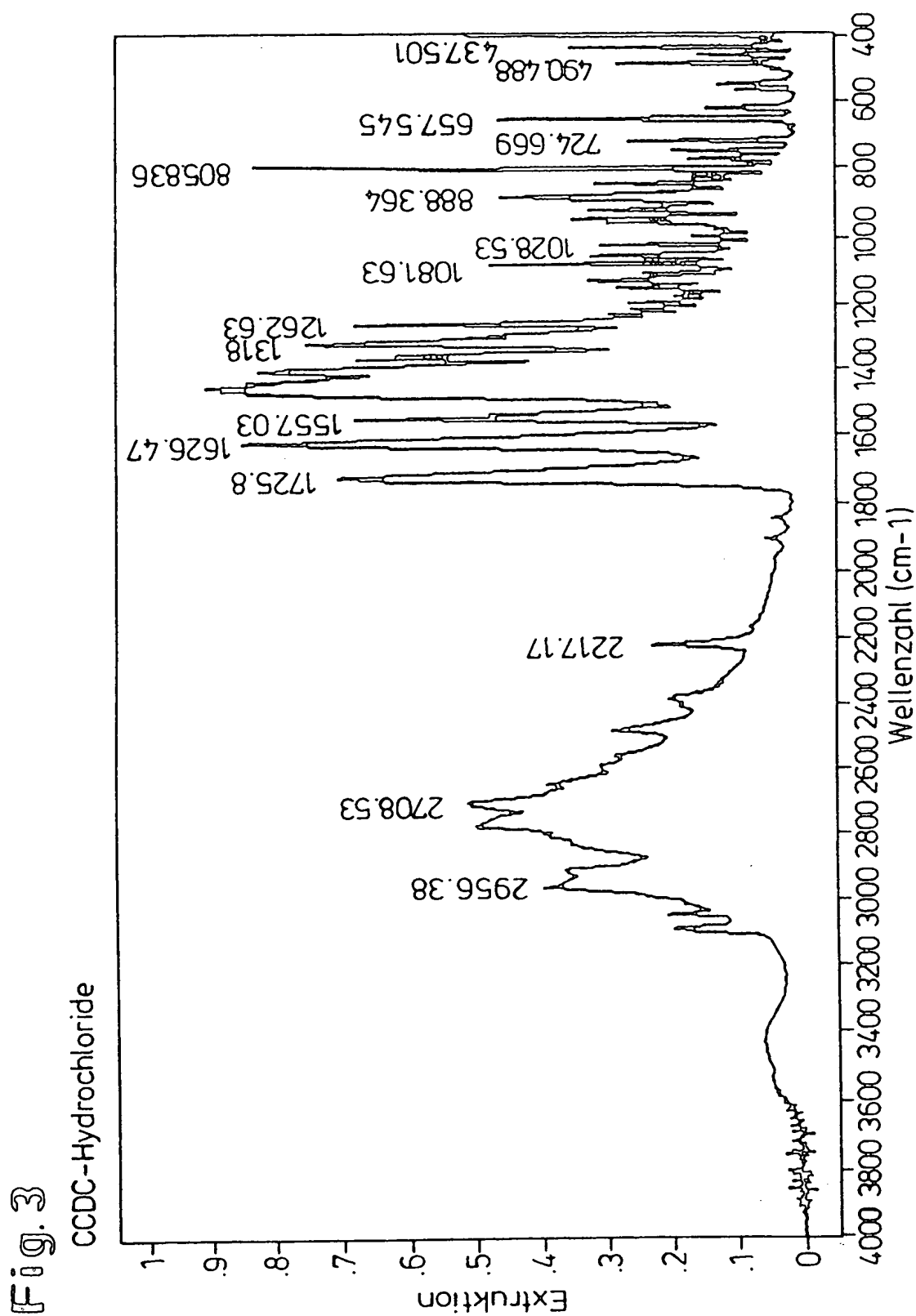
Fig. 2

Pt.: HMT 4590-4,
Pt.: HMT 4590-4, 4.5700 mg

Methodenname: 25-330 °C mit 20°/min



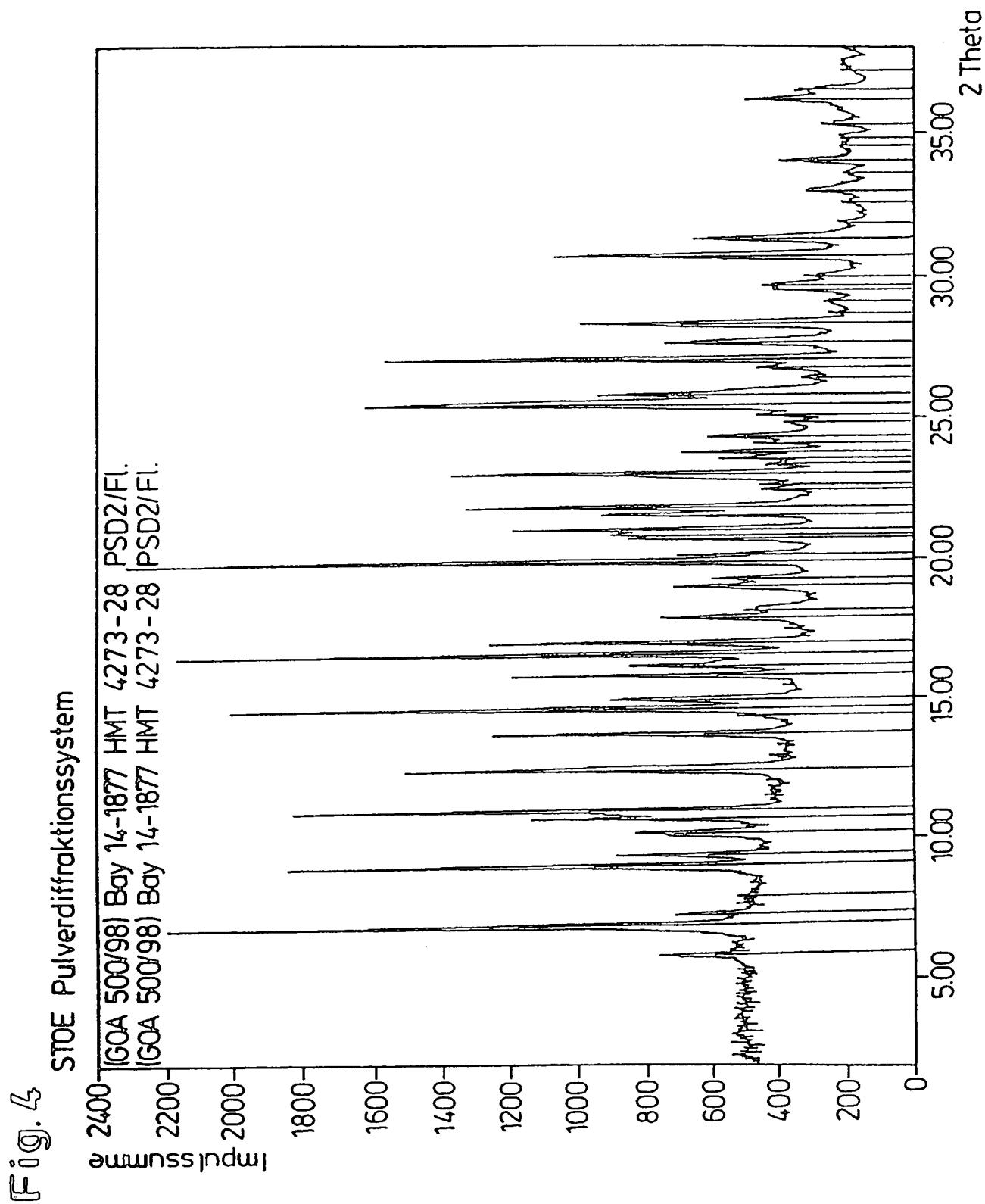
- 3 / 6 -





—

- 4 / 6 -



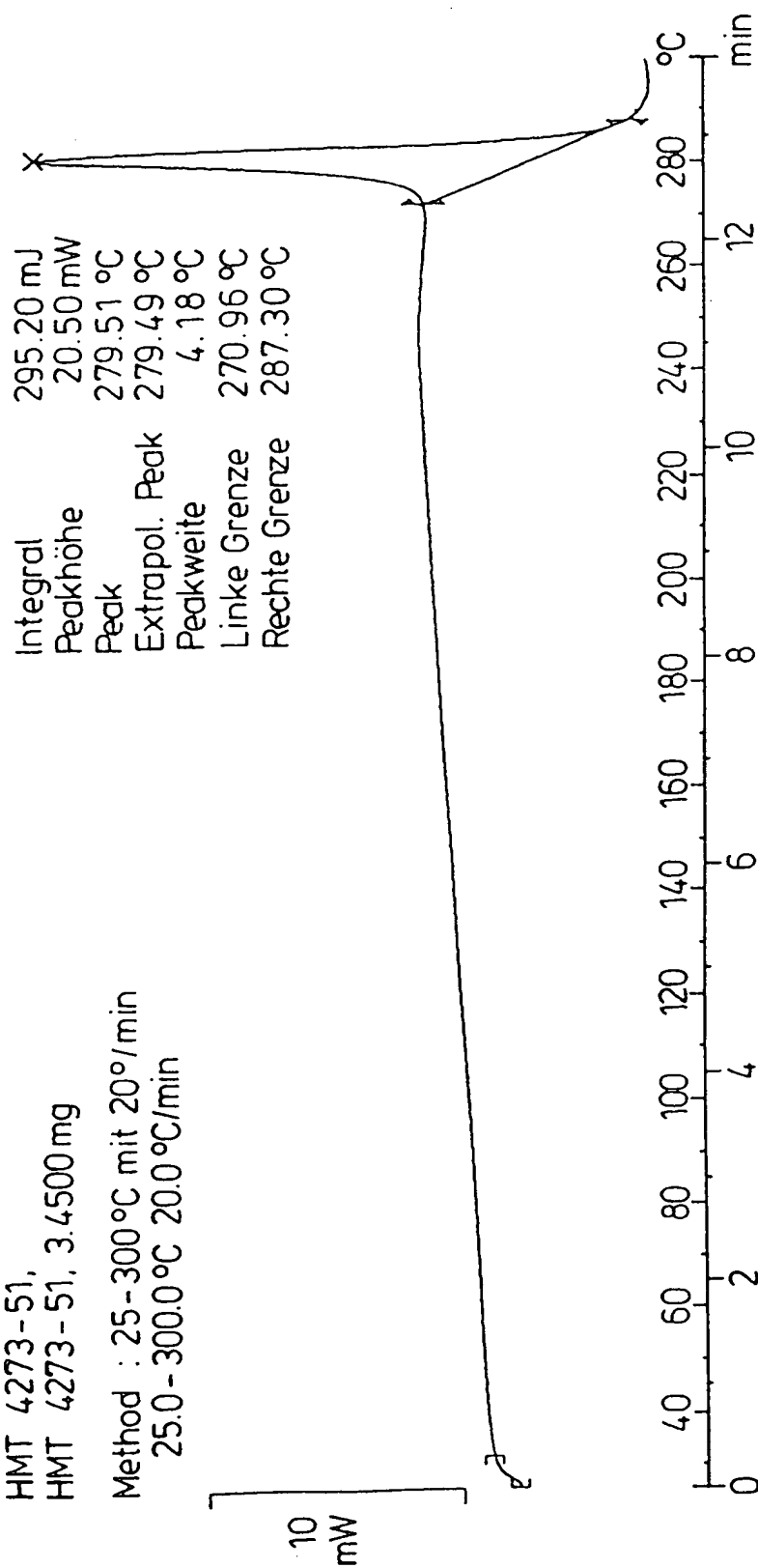


- 5 / 6 -

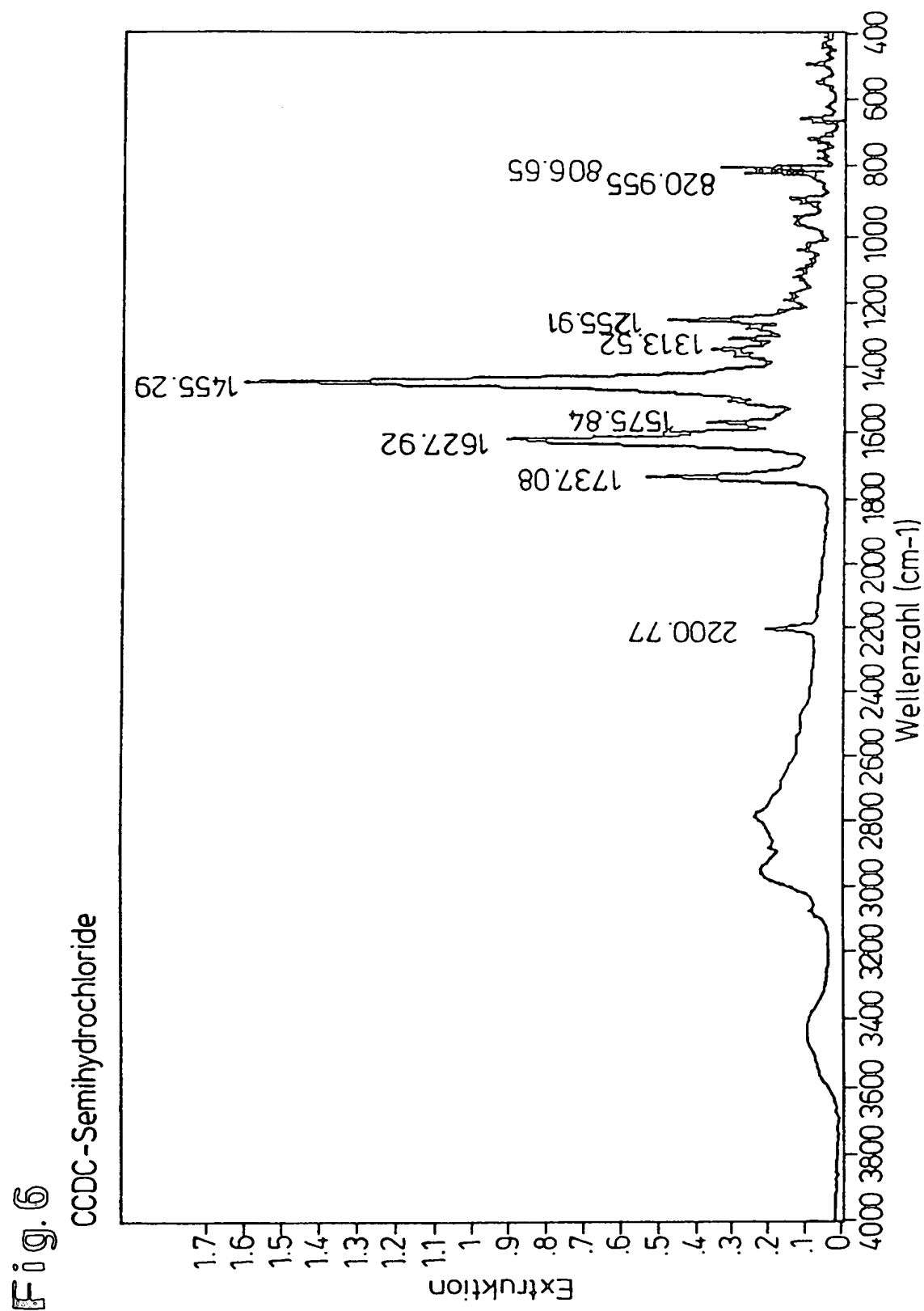
Fig. 5

HMT 4273-51,
HMT 4273-51, 3.4500 mg

Method : 25-300°C mit 20°/min
25.0-300.0°C 20.0°C/min



- 6 / 9 -



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/08778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/4709 A61P31/04 //(C07D471/04,221:00,
209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | WO 97 31001 A (BAYER) 28 August 1997 (1997-08-28) cited in the application claims 1,8 ----- | 1,9 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2000

Date of mailing of the international search report

21/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08778

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9731001 A | 28-08-1997 | DE 19633805 A | 28-08-1997 |
| | | AU 1768997 A | 10-09-1997 |
| | | BR 9707606 A | 27-07-1999 |
| | | CA 2247020 A | 28-08-1997 |
| | | CN 1211984 A | 24-03-1999 |
| | | CZ 9802684 A | 17-02-1997 |
| | | EP 0882049 A | 09-12-1998 |
| | | HU 9900502 A | 28-06-1999 |
| | | NO 983819 A | 20-08-1998 |
| | | PL 328577 A | 01-02-1999 |
| | | SK 114698 A | 11-01-1999 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D471/04 A61K31/4709 A61P31/04 //(C07D471/04,221:00,
209:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie ³ | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Belr. Anspruch Nr. |
|------------------------|---|--------------------|
| A | WO 97 31001 A (BAYER) 28. August 1997 (1997-08-28) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,8 ----- | 1,9 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

³ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Februar 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08778

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9731001 A | 28-08-1997 | DE 19633805 A | 28-08-1997 |
| | | AU 1768997 A | 10-09-1997 |
| | | BR 9707606 A | 27-07-1999 |
| | | CA 2247020 A | 28-08-1997 |
| | | CN 1211984 A | 24-03-1999 |
| | | CZ 9802684 A | 17-02-1997 |
| | | EP 0882049 A | 09-12-1998 |
| | | HU 9900502 A | 28-06-1999 |
| | | NO 983819 A | 20-08-1998 |
| | | PL 328577 A | 01-02-1999 |
| | | SK 114698 A | 11-01-1999 |